

SEREUPIN®

PAROXETINA

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE SEREUPIN

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita divisibile contiene:

Principio attivo:	Paroxetina cloridrato corrispondente a paroxetina	22,88 mg 20,00 mg
Eccipienti:	Calcio fosfato bibasico biidrato Idrossipropilmetilcellulosa 2910 Sodio carbossimetilamido Magnesio stearato	244,12 mg 15,00 mg 15,00 mg 3,00 mg
Rivestimento:	Idrossipropilmetilcellulosa Titanio biossido (E171) Polietilenglicole 400 Polietilenglicole 6000 Polisorbato 80 (E433)	6,90 mg 3,30 mg 0,90 mg 0,10 mg 0,10 mg

3. FORMA FARMACEUTICA Compresse rivestite divisibili

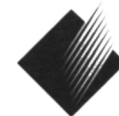
4. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE, TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Farmacologia La paroxetina è una molecola con una azione inibitoria potente e selettiva sulla ricaptazione della serotonina (5-idrossitriptamina: 5HT) nei neuroni cerebrali, senza interferenze sulla captazione della noradrenalina. La sua attività antidepressiva è presumibilmente correlata a tale meccanismo. Chimicamente è una (-)-trans-4-(4' fluorofenil)-3-(3', 4' metilendiossio-fenossimetil)-piperidina cloridrato, la cui struttura non è riconducibile a quella degli antidepressivi triciclici, tetraciclici e di altri disponibili. Negli studi a lungo termine con paroxetina è emerso che l'efficacia si mantiene per periodi di almeno un anno.

Tossicologia Gli studi di tossicità acuta hanno evidenziato valori di DL₅₀ pari a 374 e 341 mg/kg dopo somministrazione orale e valori pari a 27 e 38 mg/kg dopo somministrazione e.v. rispettivamente nel ratto e nel topo. Negli studi di tossicità per somministrazioni ripetute nel ratto è stato evidenziato un lieve incremento dei valori di fosfatasi alcalina a dosi pari a 4 mg/kg/giorno e di alaninotransferasi alle dosi di 12 e 40 mg/kg/giorno. Sempre a 40 mg/kg/giorno, dopo tre mesi di trattamento è stata riscontrata lipidosi del tessuto linfoide e della retina. Nello scimmia Rhesus è stato evidenziato un aumento dei lisosomi nel fegato a dosi elevate dopo 12 mesi di trattamento. In questa specie la dose che non ha causato effetti tossici è stata di 1 mg/kg/giorno. Non è stata evidenziata teratogenicità nel ratto e nel coniglio alle dosi tossiche materne, mentre una embriotossicità non selettiva viene segnalata agli stessi livelli di dose. Nel ratto gli studi sulla fertilità hanno evidenziato alla dose di 13 mg/kg una frequenza ridotta delle gravidanze e, a 43 mg/kg/giorno una minore sopravvivenza post-partum dei nati. Dosi pari a 50 mg/kg/giorno hanno causato effetti tossici sul ciclo estrale e sull'ovulazione; nei maschi invece sono state evidenziate variazioni istopatologiche a carico della rete testis e dell'epididimo. Nessun potenziale cancerogeno è stato riscontrato negli studi condotti nel ratto e nel topo, e nessun effetto genotossico è stato osservato negli studi di mutagenesi in vitro e in vivo. **Farmacocinetica** La paroxetina è ben assorbita nel tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale. I livelli sistemici di equilibrio sono raggiunti entro 7-14 giorni dall'inizio del trattamento. Circa il 95% della paroxetina presente nel plasma è legato alle proteine. L'emivita di eliminazione è generalmente di 1 giorno. La paroxetina è metabolizzata a livello epatico; gli studi di farmacologia hanno evidenziato che i metaboliti sono molto meno potenti della paroxetina, pertanto si presume che non contribuiscano al suo effetto terapeutico. I principali metaboliti sono prodotti polari e coniugati, prontamente eliminati. L'escrezione urinaria di paroxetina è circa il 64% della dose di cui meno del 2% in forma immodificata. Circa il 36% della dose è escreto nelle feci, attraverso la bile, di cui la forma immodificata rappresenta meno dell'1%. Il profilo farmacocinetico non sembra modificarsi durante la terapia a lungo termine. La biodisponibilità della paroxetina non è influenzata dalla contemporanea assunzione di cibo. Nei soggetti anziani le concentrazioni plasmatiche di paroxetina sono risultate elevate.

5. INFORMAZIONI CLINICHE **5.1 Indicazioni terapeutiche** SEREUPIN è indicato nel trattamento della depressione di tutti i tipi, compresa la depressione accompagnata da ansietà. **5.2 Controindicazioni** Ipersensibilità individuale accertata verso il farmaco. **5.3 Effetti indesiderati** Gli effetti indesiderati con paroxetina sono di moderata entità e non influenzano la qualità di vita del paziente; generalmente non richiedono interruzione della terapia e durante il trattamento prolungato possono diminuire di intensità e frequenza. Le reazioni avverse associate all'uso di paroxetina più comunemente osservate sono: nausea, sonnolenza, sudorazione, tremore, astenia, secchezza delle fauci, insonnia e disfunzioni sessuali, costipazione, diarrea. Raramente sono state riscontrate convulsioni. Con minore frequenza vengono segnalati sintomi cardiovascolari quali: palpitazioni, ipotensione posturale, tachicardia, vertigini. **5.4 Speciali precauzioni per l'uso** SEREUPIN non produce variazioni cliniche significative della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e dell'ECG, ciononostante occorre osservare le consuete precauzioni in presenza di alterazioni cardiovascolari. Come nel caso di altri antidepressivi SEREUPIN dovrebbe essere usato con cautela in pazienti epilettici. Complessivamente l'incidenza di convulsioni nei pazienti trattati con SEREUPIN è stata < 0,1%. Il trattamento con SEREUPIN deve essere sospeso nei pazienti che presentino convulsioni. **5.5 Uso in caso di gravidanza e di allattamento** Nonostante gli studi negli animali non abbiano dimostrato alcun effetto teratogeno od embriotossico selettivo, la sicurezza della paroxetina nella donna in gra-

vidanza non è stata stabilita, pertanto il prodotto non dovrebbe essere utilizzato durante la gravidanza o l'allattamento se non nei casi in cui il potenziale benefico superi il possibile rischio e comunque sotto il diretto controllo del medico. **5.6 Interazioni farmacologiche ed altre** Specifici studi sono stati condotti per valutare le possibili interazioni tra paroxetina e farmaci o sostanze psicoattive. L'esperienza in un limitato numero di soggetti sani ha dimostrato che paroxetina non aumenta la sedazione e la debolezza associate ad aloperidolo, amilobarbitone od oxazepam, quando somministrati contemporaneamente. Gli studi condotti nell'animale indicano che può verificarsi una interazione tra paroxetina e inibitori della monoammino-ossidasi (anti-MAO) o triptofano, analogamente ad altri inibitori della ricaptazione di serotonina, e che può determinare in tali circostanze la "sindrome da serotonina" caratterizzata da agitazione, irrequietezza e sintomi gastrointestinali quale diarrea. Dato che l'esperienza clinica è limitata, occorre particolare attenzione nella somministrazione contemporanea di paroxetina e litio. E comunque, in caso di somministrazione contemporanea, i livelli di litio devono essere monitorati. La co-somministrazione di paroxetina e fenitoina è associata ad una diminuzione nella concentrazione plasmatica di paroxetina, dovuta ad una induzione degli enzimi del sistema farmaco-metabolico epatico. L'assunzione con altri anticonvulsivanti può essere associata ad un aumento nell'incidenza di reazioni indesiderate. Sebbene la paroxetina non aumenti gli effetti dannosi psicomotori indotti dalla assunzione di alcool, il loro uso concomitante nei pazienti depressi è sconsigliato. SEREUPIN può, a livello del citocromo P450, interferire sul metabolismo epatico di alcuni farmaci determinandone l'aumento dei livelli plasmatici, fra questi: debrisoquina, sparteina, alcuni antidepressivi triciclici, neurolettici, fenotiazinici e gli antiaritmici di I classe. Una interazione significativa farmacocinetica è stata evidenziata anche tra paroxetina e prociclidina con aumento dei livelli plasmatici di quest'ultima quando somministrate contemporaneamente. Particolare attenzione occorre nell'uso di SEREUPIN nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali, in quanto dati preliminari suggeriscono una possibile interazione farmacodinamica tra paroxetina e warfarin che può comportare un prolungamento del tempo di emorragia in presenza di valori normali di PT. **5.7 Posologia e modo di somministrazione** La dose raccomandata è di 20 mg, una volta al giorno, da assumersi preferibilmente al mattino a colazione. Il dosaggio può essere aumentato fino a 50 mg al giorno, in base alla risposta del paziente, con aumenti graduali di 10 mg. Come per tutti i farmaci antidepressivi il dosaggio, in base alla risposta terapeutica, deve essere aggiustato e rivisto se necessario entro le prime due o tre settimane dall'inizio della terapia e, nel caso di interruzione del trattamento, è opportuno che questo avvenga gradualmente in quanto una interruzione repentina della somministrazione può comportare la comparsa di sintomi quali disturbi del sonno, irritabilità o vertigini. Nell'anziano, visti i risultati degli studi farmacocinetici, è consigliabile un dosaggio di 20 mg al giorno. In alcuni pazienti può essere necessario aumentare la dose. Questo deve comunque avvenire gradualmente con incrementi di 10 mg alla volta fino ad un massimo di 40 mg al giorno in accordo alla risposta del paziente. In pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min.) o insufficienza epatica grave si verifica un aumento delle concentrazioni plasmatiche di paroxetina. Pertanto si raccomanda la somministrazione del dosaggio minimo previsto. Analoga precauzione è opportuna nei pazienti in trattamento con cimetidina. **5.8 Sovradosaggio** I sintomi di sovradosaggio con paroxetina includono nausea, vomito, tremore, midriasi, secchezza delle fauci e irritabilità. I dati sperimentali sul sovradosaggio della paroxetina sono limitati all'osservazione di 16 pazienti che hanno assunto 850 mg di SEREUPIN da solo o in combinazione con altri farmaci. Il trattamento si basa sulle abituali misure utilizzate nel sovradosaggio con antidepressivi: si consiglia svuotamento gastrico attraverso induzione di emesi o lavanda gastrica. Successivamente può essere somministrato carbone attivo, 20-30 g ogni 4-6 ore nelle prime 24 ore dopo l'ingestione. È indicata una terapia di supporto con attenta osservazione e frequente monitoraggio dei sintomi vitali. La precoce somministrazione di carbone attivo può ritardare l'assorbimento di SEREUPIN. **5.9 Avvertenze** Come nella maggior parte delle terapie con antidepressivi, SEREUPIN non dovrebbe essere somministrato in associazione con anti-MAO o prima di due settimane dal termine di tale trattamento. Analogamente non è opportuno iniziare una terapia con anti-MAO prima di due settimane dal termine della terapia con paroxetina. SEREUPIN dovrebbe essere usato con precauzione in pazienti con storia clinica di mania. Studi condotti con cimetidina hanno dimostrato che quest'ultima determina un aumento della biodisponibilità di paroxetina di circa il 45%, pertanto si raccomanda l'impiego di SEREUPIN al dosaggio minimo. L'uso di SEREUPIN non è raccomandato nei pazienti in età pediatrica, non essendo disponibili ad oggi dati clinici. Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. **5.10 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine** L'esperienza clinica ha dimostrato che la terapia con paroxetina non è associata ad alterazioni delle funzioni cognitive o psicomotorie. Tuttavia, come con tutti i farmaci psicoattivi, i pazienti dovrebbero essere avvertiti di usare cautela nell'uso di macchinari pericolosi e nella guida di autoveicoli. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE** **6.1 Incompatibilità** Nessuna **6.2 Durata di stabilità a confezionamento integro** 3 anni **6.3 Speciali precauzioni per la conservazione** Nessuna **6.4 Natura del contenitore, confezione e relativo prezzo** Astuccio contenente 1 blister (alluminio/PVC) da 12 compresse rivestite divisibili da 20 mg - L. 37.100 **6.5 Ragione sociale e sede del titolare dell'autorizzazione alla immissione sul mercato** a) Titolare A.I.C.: Ravizza Farmaceutici Spa - Via Europa, 35 - 20053 Muggiò (Milano) b) Officine di Produzione: • SmithKline Beecham Farmaceutici S.p.A. - Via Zambelletti - Baranzate di Bollate (Milano) • S.B. SmithKline Beecham - Crawley (Inghilterra) Controllato da: SmithKline Beecham Farmaceutici S.p.A. - Via Zambelletti - Baranzate di Bollate (Milano) **6.6 Numero di registrazione e data di prima commercializzazione** 12 compresse rivestite divisibili di 20 mg - A.I.C.: n. 027965019 Data di prima commercializzazione: 16.02.1993 **6.7 Eventuale tabella di appartenenza secondo D.P.R. n. 309/90** Non soggetto **6.8 Regime di dispensazione al pubblico** La vendita al pubblico è subordinata alla presentazione di ricetta medica.



RAVIZZA

BASF Pharma

Michael Shepherd (1923-1995). In memoriam, *M. Tansella*
165

Editoriali

The experimental method and the problem of psychiatry as a science, *M. Shepherd*
167

Disturbi psichici nella medicina di base e psichiatria territoriale, *G. Berti Ceroni e C. Neri*
170

Categories and dimensions in psychiatric diagnosis, *J. Wing*
175

L'epidemiologia clinica in psichiatria: spunti per un dibattito, *A. Marinoni e E. Torre*
178

Articoli

G. Thornicroft, Targeting mental health services to severe mental illness
181

A. Biggeri, L. Bilanci, L. Caselli, S. Lucarelli, C. Niccolai, S. Paterniti, F. Sirianni, M. Ferrara,
Assistenza psichiatrica a Firenze. Indagine «ad hoc» sulla prevalenza dei casi
in trattamento nei servizi psichiatrici pubblici (1991)
187

M. Percudani, G. Fattore, L. Strada, A. Contini, La valutazione dei costi diretti ed indiretti
della depressione maggiore: applicazione di una metodologia di indagine in un servizio psichiatrico pubblico
198

G. Carrà, M. Clerici, C. L. Cazzullo, Schizofrenia e intervento psicosociale sulle famiglie.
Indagine sulle caratteristiche dell'utenza e follow-up ad un anno
212

Referee degli articoli inviati per la pubblicazione a *Epidemiologia e Psichiatria Sociale* (1992-1995)
227

Indice generale del volume 4 (1995)
228

L. 32.000